



Från farm till tarm: Protein AF som behandlingsalternativ

**Sammandrag av frukostsymposium,
Svenska Gastrodagarna, 28 mars 2003**





Från farm till tarm: Protein AF som behandlingsalternativ

Sammandrag av frukostsymposium, Svenska Gastrodagarna, 28 mars 2003

Moderator:

Docent Hanna Sandberg Gertzén, Med klin, Universitetssjukhuset, Örebro

Inledning: "Medicinska och funktionella livsmedel – en kort bakgrund"

Farmacie dr Jan G Bruhn, Institutet för Bioaktiva Naturprodukter, Uppsala

"Behandling med AF vid tarmresektion och vid carcinoidtumörer"

**Professor Ingvar Bosaeus, Sektionen för Klinisk Nutrition,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg**

"Vävnadslokalisering av Antisekretorisk Faktor"

Docent Eva Jennische, Avd för Anatomi och Cellbiologi, Göteborgs Universitet

"Antisekretorisk Faktor: Induktion hos friska"

**Docent Stefan Lange, Avd för Klinisk Bakteriologi,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg**

Medicinska och funktionella livsmedel – en kort bakgrund

Farmacie Dr Jan G Bruhn, Institutet för Bioaktiva Naturprodukter, Uppsala

Historiskt sett har dietbehandling använts i de flesta kulturer vid olika sjukdomstillstånd. De senaste 20 åren har den medicinska forskningen identifierat minst 50000 olika kemiska ämnen i livsmedel med möjlighet att utöva farmakologiska effekter. En snabb utveckling sker inom områdena funktionella och medicinska livsmedel. Mer än 20 års svensk forskning ligger bakom AF och dess upptäckt är relaterad till det förbud av antibiotikatillsats i djurfoder som trädde ikraft 1986. Följden blev att grisarna utvecklade diarré, vilket motverkades genom framtagandet av AF-foder. En koncentrerad grundforskning och kliniska studier på människa har därefter genomförts, vilket bl a resulterat i en serie medicinska AF-livsmedel.

Snabb utveckling inom områdena medicinska och funktionella livsmedel

Jag har kommit i kontakt med detta AF-projekt under de senaste fem åren och det har varit mycket fascinerande. Gränsen mellan livsmedel och läkemedel håller på att lösas upp och den har inte heller alltid varit så tydlig som de senaste 100 åren då en klar gräns funnits mellan vad som säljs i apotek och livsmedelsaffärer. Historiskt sett har en dietbehandling använts i de flesta kulturer vid olika sjukdomstillstånd. Många av våra livsmedelsmaterial, framför allt våra växter, har en dubbel existens som livsmedel och läkemedel. Detta är speciellt tydligt i Asien, där t ex kinesiska apotekare kan tillreda läkemedel un-

gefär som en kock. De kan till och med steka medicinalväxterna och friterar dem och göra alla möjliga inläggningar och det blir faktiskt riktigt goda läkemedel.

Nu är det så att dessa gamla erfarenheter, väl beprövade men inte alltid vetenskapligt grundade, under de senaste 20 åren har fått en ordentlig förklaring i många sammanhang och vi upptäcker mer och mer att livsmedlen beter sig som molekyllära blandningar som ingriper i livsprocesserna mycket konkret. Vi har inte bara lärt oss att det finns antioxidanter, fettsyror, fibrer och enzymer i maten, utan att det också finns något man kan kalla sekundära metaboliter. Detta är ämnen som är unika för olika



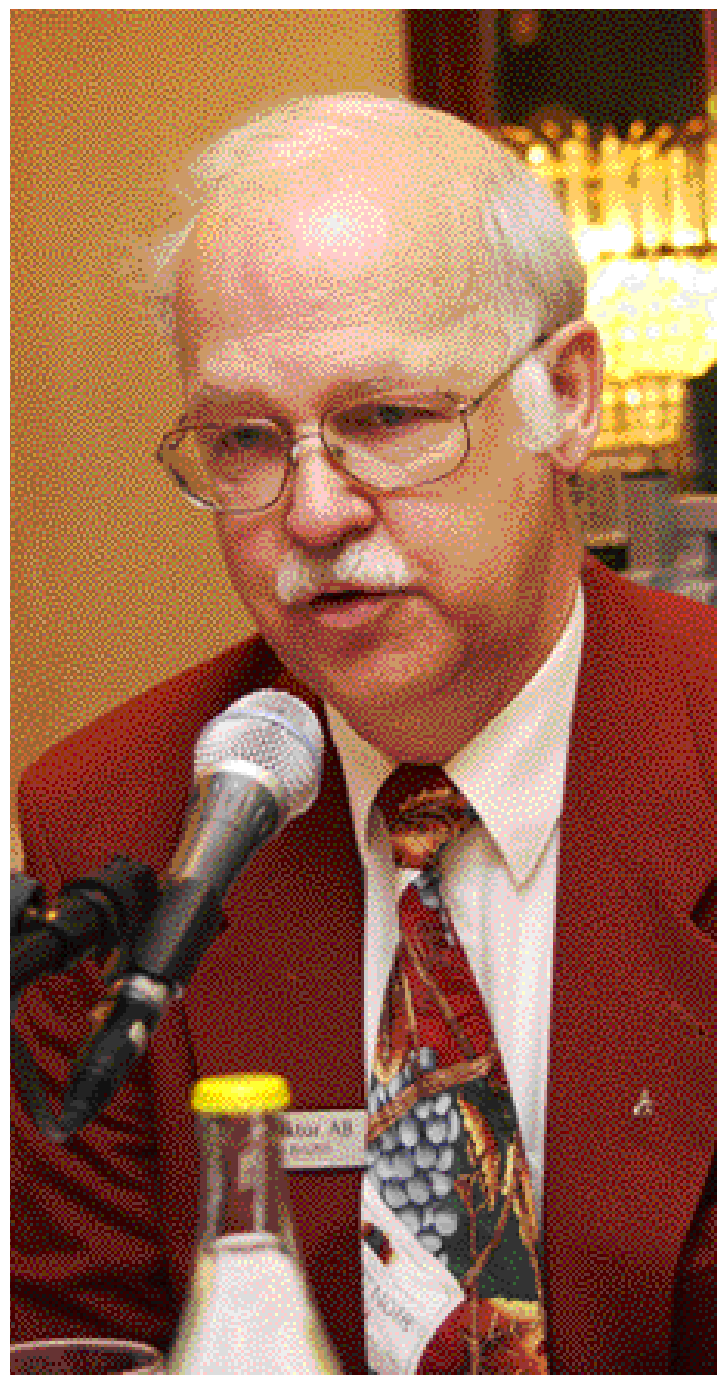
växt- och djurarter och som kan utöva farmakologiska effekter om vi får tillräckliga koncentrationer i mag-tarmkanalen eller övriga delar av kroppen.

Forskningen har identifierat uppskattningsvis minst 50 000 olika sådana sekundära strukturer, alltså kemiska ämnen. Den medicinska forskningen har visat att det finns konkreta effekter som emellanåt tydligt kan kopplas till intaget av dessa ämnen. Här sker

"Det sker nu en mycket snabb utveckling inom de områden som kallas funktionella eller medicinska livsmedel. Inom den här kategorin finns t ex de nu aktuella AF-produkterna."

nu en mycket snabb utveckling inom de områden som kallas funktionella eller medicinska livsmedel. Inom den här kategorin finns t ex de nu aktuella AF-produkterna. Utöver den snabba produktutvecklingen finns också en utveckling vad gäller regelverket, alltså möjligheten att rekommendera produkterna. Läke-medels- och livsmedelslagstiftningarna har inte varit anpassade för denna snabba forskningsutveckling och reglerna ligger alltid efter. Sedan några år tillbaka har det dock varit möjligt att sälja så kallade medicinska livsmedel, alltså livsmedel som är specifikt utvecklade för kostbehandling av olika tillstånd. Det är denna typ av produkter som kommer att belysas under detta symposium.

Det finns med andra ord ett regelverk och det finns en möjlighet att påstå att vissa livsmedel påverkar hälsan utan att vi för den skull gör dem till läkemedel. Då uppstår naturligtvis också ett stort behov av information och kompetensutveckling och den typ av kunskapsspridning som det här symposiet ger uttryck för. Vid förra årets Gastrodagar i Lund redogjordes för den grundforskning på protein AF som har bedrivits i Göteborg av Stefan Lange och medarbetare. Protein AF är en upptäckt sedan 1984, så det är 20 års forskning som ligger bakom de produkter som finns idag. Denna svenska upptäckt är relaterad till att vi 1986 i Sverige förbjöd antibiotikatisats i djurfoder. Då uppstod ett behov av att tillföra andra sorters foder till djuren som kunde motverka diarré och lagstiftaren kanske inte var riktigt medveten om konsekvenserna av detta förbud. Men det ledde fram till en riktad forskning på hur man skulle hantera diarréproblematik, först i djurbesättningar och sedan kunde man genom koncentrerad forskning föra över resultaten till människa.



Utan att på något sätt föregripa övriga föreläsare så tror jag att detta är en mycket stor upptäckt som kommer att få stor betydelse i framtiden. Vi kan redan se de produkter som emanerat ur denna forskning, dels specialprocessat spannmål som går att ha både i djurfoder men också vidareutvecklat till mänskliga livsmedelsprodukter, och dels Salovum® som är ett äggpulver anrikat på antisekretoriska ämnen. Vi kommer säkert att få se mycket spännande resultat framöver av de många kliniska studier som är på gång och det är roligt att det finns både grundforskningsaspekter och kliniska studier att rapportera.

AF-terapi vid tarmresektion och carcinoidtumörer

Professor Ingvar Bosaeus, Sektionen för Klinisk Nutrition, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Vi har i kliniska studier undersökt två behandlingsprinciper; induktion av AF-aktivitet med kosten genom specialprocessade cerealier (SPC) samt passiv tillförsel av AF genom äggulepulver (Salovum®). I en öppen studie hos patienter med varierande grad av tarmresektion sågs att patienter med längre tunntarm inducerade AF bättre efter SPC-behandling än patienter med kort tunntarm. Effekten på avföringsfrekvens varierade också. I en cross-over studie på svårt sjuka patienter med sekretorisk diarré sågs att AF-behandlade patienter fick signifikant högre AF-nivåer i blod och ett minskat antal tarmtömningar.

Behandling med AF ger effekt på tarmtömningsfrekvens och AF-nivåer

Jag skall redovisa två studier av koncept- och pilot-karaktär hos patienter med varierande, huvudsakligen ganska stora, tarmresektioner och patienter med kronisk sekretorisk diarré på grund av endokrina tumörer, för att undersöka effekterna av AF-behandling.

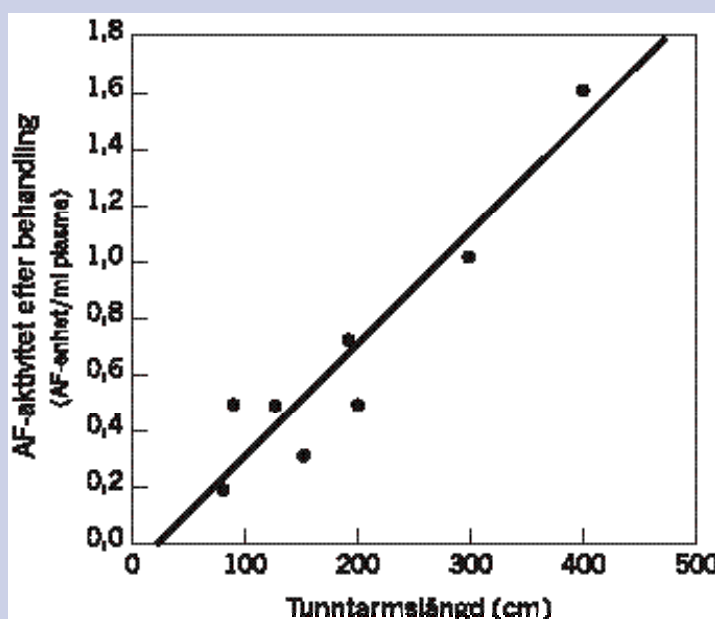
När vi har skissat på behandlingsprinciper är det ur livsmedelssynpunkt två saker vi intresserat oss för. Den ena är möjligheten att inducera AF-aktivitet med kosten genom de specialprocessade cerealierna, SPC, där vi för flera år sedan började med djurstudier och nu funnit att det också går hos människa. När vi lite

osystematiskt fann att en del patienter inducerade AF och andra inte, började vi fundera över om man skulle kunna tillföra AF passivt. Vi fann att om man utfodrar höns med motsvarande induktionsfoder så anrikas AF i äggulan. Sådant äggulepulver givet till patienten är alltså en form av passiv tillförsel av AF.

Specialprocessade cerealier (SPC) vid tarmresektion

I tarmresektionsstudien ville vi undersöka om det hos patienter med diarré efter tarmresektion skulle gå att inducera AF-aktivitet och om det skulle påverka tarmtömningsfrekvensen. Studien var pilotmässig med två veckors SPC-behandling med 54 gram per

AF-induktion med SPC vid tarmresektion och tunntarmslängd



Figur 1

dag, uppdelat på sex tillfällen à 9 gram. Nio patienter med varierande tarmresektion, de flesta med korta tarmar, några beroende av hemparenteral nutrition sedan flera år, ingick i denna öppna studie med mätningar före och efter behandlingsperioden. Jämförelser gjordes med friska kontrollpersoner. Vi försökte få en spridning i hur mycket tunntarm det fanns kvar.

Det vi såg när det gäller AF-aktivitet och möjligheten att inducera AF var att trots att patienterna hade diarré, var det väldigt få som hade några mätbara värden av AF före behandlingen. Induktionen var också betydligt mindre hos de här patienterna. De allra flesta friska individer gick upp till ett värde över 1 AF-enhet/ml plasma, medan det var väldigt få patienter som gjorde det. En månad efter behandling fanns i princip dessa värden kvar i varierande grad hos de friska, medan de däremot gick ned mycket, ända ned till noll, hos de flesta patienterna. Eftersom det var de patienter med längst tunntarm kvar som verkade svara bäst på behandlingen, undersökte vi sambandet mellan kvarvarande tunntarmslängd och hur mycket de inducerade under de här 14 dagarna. Det blev en förvånansvärt snygg korrelation () som visade att de som hade en längre tunntarm inducerade AF på ett mera normalt sätt, medan det blev sämre induktion hos de patienter som hade en kortare tunntarm. Effekten på avföringsfrekvens var mycket varierande. Vi registrerade tarmtömningar och vi jämförde hos varje patient medelvärde och spridning mellan perioderna. Fyra av nio minskade, bl a de patienter som hade längst tunntarm kvar. En patient av nio ökade i avföringsfrekvens och hos fyra av nio var det ingen signifikant skillnad.

Slutsatsen är att vi kan inducera AF med SPC hos friska försökspersoner. Däremot var det varierande induktionsgrad hos patienter med korta tarmar och det verkade vara korrelerat till tunntarmslängden. Det är en observation som vi har försökt att bygga vidare på och vi tror att tunntarmen på något sätt är betydelsefull. Effekten på avföringsfrekvens var varierande, några hade väldigt god effekt av SPC och två av patienterna har nu ätit det i tre–fyra år och har haft ganska god effekt av det, medan däremot andra inte haft någon större effekt och hos någon ökade frekvensen också. När man ger SPC tillför man också en hel del kostfibrer och det är möjligt att det också har effekter. Vi kan nog i dagsläget inte förutsätta att man kan påverka annat än de sekretoriska komponenterna av diarrén, vilket kan variera hos patienterna.

Behandling med AF-ägg (Salovum®) och SPC vid carcinoidtumörer

I den andra studien som dietist Anna Laurenus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, var huvudansvarig för och som var en del av hennes magisterarbete, ville vi

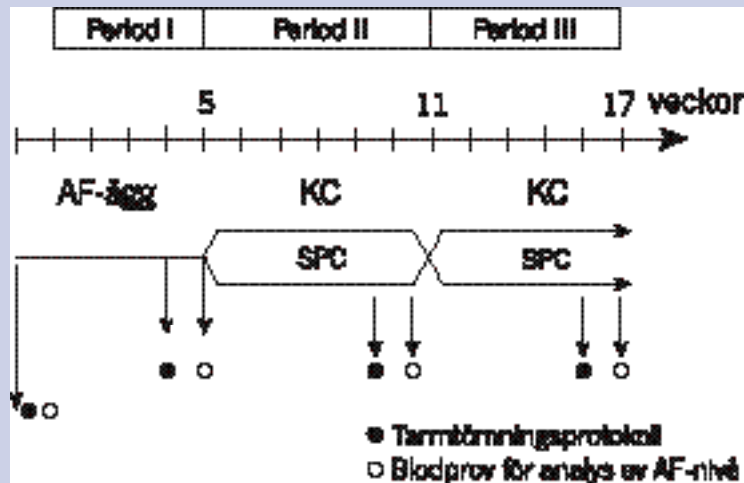


undersöka sekretorisk diarré. Vid några endokrina tumörer är den sekretoriska komponenten ganska framträdande. Även här är det svårt att få en ren modell eftersom de flesta patienter med carcinoidsyndrom också är resecerade så att de har en gallsyremalabsorption och andra komponenter som kan bidra, men det är väl det närmaste vi kommer i vuxenvärlden. Vi har också en del studier på gång hos barn vad gäller mer renodlad sekretorisk diarré.

"Slutsatserna är, trots att det är ett begränsat material, att vi kan minska tarmtömningsfrekvensen hos den här typen av patienter, dels genom passiv tillförsel med AF-ägg, dels genom induktion av Antisekretorisk Faktor efter tillförsel av SPC."

I studien ville vi titta på om det gick att inducera AF med SPC och om det kunde påverka tarmtömningsfrekvensen. Det var också första gången som vi använde det äggpulver som nu heter Salovum®. Patient-

Studiedesign AF-ägg och SPC vid carcinoidtumörer



Figur 2

terna var svårt sjuka och hårt medicinerade och patientmaterialet var ganska begränsat. Vi gjorde ett ganska komplicerat protokoll () för vi ville ha med så mycket information som möjligt. Vi inledde med en öppen period med AF-ägg på fyra veckor. Därefter randomiserades patienterna till behandling i sex veckor med SPC eller kontrollcerealier (KC) enligt en dubbelblind cross-over design. Vi registrerade tarmtömningar och AF-nivåer före och efter behandling.

Under den inledande öppna perioden minskade antalet tarmtömningar signifikant, men det är en öppen studie som behöver kompletteras med kontrollerade studier. Det var samma mönster på cerealiedelen, dvs det var ett minskat antal tarmtömningar under den aktiva perioden jämfört med placebo. När vi tillförde äggpulvret trodde vi inte att vi skulle få en

"I tropiska länder är AF-nivåerna höga hos vissa personer utan att de specifikt har tillgång till specialprocessade cerealier. Det beror sannolikt på expositionen för bakterietoxiner och annat som vi tror aktiverar systemet. "

stegring av AF-nivån i blod, men på något sätt tycks den aktiva delen överleva transporten genom övre mag-tarmkanalen och vi får en liten, men klart signifikant stegring av AF-nivån i blod efter behandling. Under cerealiebehandling är det en väldigt tydlig skillnad i AF-nivå mellan aktiv behandling och placebo.

Slutsatserna är, trots att det är ett begränsat material, att vi kan minska tarmtömningsfrekvensen hos

den här typen av patienter, dels genom passiv tillförsel med AF-ägg, dels genom induktion av Antisekretorisk Faktor efter tillförsel av SPC. Vi kommer att följa upp med en kontrollerad studie vad avser behandlingsperioden med äggpulver.

Fråga: Har ni gjort studier i infektionsutsatta länder, t ex Bangladesh?

Svar: Nej. Om man får spekulera fritt när det gäller vad AF-systemet skall vara bra för hos människa så kan man säga att friska människor som äter AF-produkter inte får någon större effekt av det, utan att det verkar vara ett system som aktiveras av bl a bakterietoxiner som t ex koleratoxiner. Vid de flesta infektiösa diarrésjukdomar är det ett självlimiterande förlopp oavsett om bakterien finns kvar eller inte. I Sverige har vi haft tillgång till modeller med mera kroniska stabila tillstånd som är lättare att studera, men visst skulle studier kunna göras i t ex Bangladesh, även om studieupplägget är svårare.

Fråga från moderator: När vi åker till länder med hög frekvens av turistdiarré eller t ex kolera så blir vi fruktansvärt sjuka medan de som lever i den miljön synes opåverkade. Har de människorna ett ständigt AF-minne som skyddar dem mot den miljö de lever i? Ligger de alltså högre i AF än oss som inte utsätts så ofta?

Svar: Ja, sannolikt. I tropiska länder är AF-nivåerna höga hos vissa personer utan att de specifikt har tillgång till specialprocessade cerealier. Det beror sannolikt på expositionen för bakterietoxiner och annat som vi tror aktiverar systemet.

Vävnadslokalisering av Antisekretorisk Faktor

Docent Eva Jennische, Avd för Anatomi och Cellbiologi, Göteborgs Universitet

Antisekretorisk Faktor (AF) är ett protein med ca 400 aminosyror, varav den anti-sekretoriska aktiva delen sitter i en åtta aminosyror lång sekvens. Protein AF och mRNA kan påvisas med immunhistokemi i de flesta vävnader och finns normalt i tre celltyper. AF är till stor del inaktivt och behövs kanske inte hos en frisk människa. AF kan däremot aktiveras genom inverkan av bakterietoxiner eller genom dietfaktorer. Detta kan ske antingen genom aktivering av befintligt AF eller genom nysyntes. Bägge mekanismerna sker troligen i tunntarmen. En antikropp har tagits fram för att kunna skilja på inaktivt och aktivt, inducerat, AF. Två bindarproteiner för AF har nyligen identifierats och forskning pågår för att identifiera en AF-receptor.

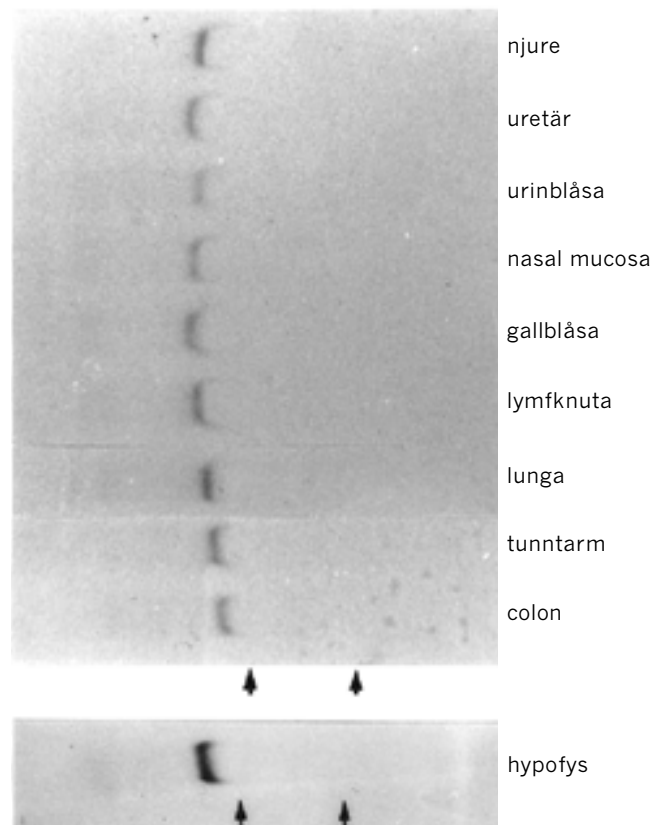
Protein AF i humana vävnader

Jag skall beskriva hur AF är lokaliserat i humana vävnader. Antisekretorisk Faktor (AF) är ett 43 kilodalton stort protein, det är ett medelstort protein med ca 400 aminosyror. Den antisekretoriska aktiviteten sitter i en åtta aminosyror lång sekvens i den N-terminala delen. Dessa åtta aminosyror räcker för att ge en antisekretorisk effekt, men en lite längre peptid är att föredra om man vill ha en stabil peptid.

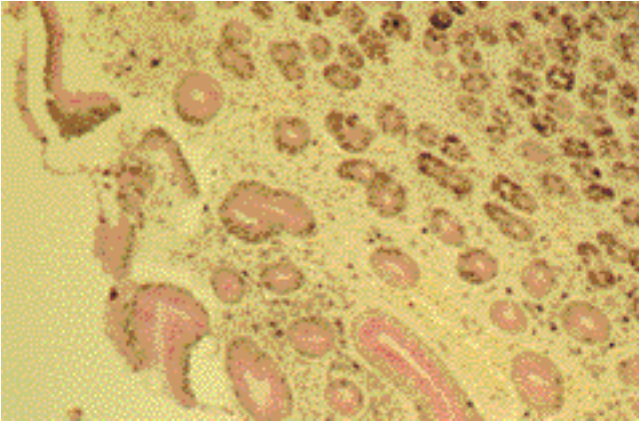
När det gäller uttryck av AF i vävnader, finner man att mRNA och proteinet AF kan påvisas i de flesta vävnader. En "Northern blot", dvs ett sätt att påvisa mRNA för AF, i detta fall i ett antal vävnader från gris. I alla vävnader vi tittat på finns AF. Så vitt vi förstår ser mönstret ungefär likadant ut hos människa. Detta konstitutivt uttryckta AF är förmodligen till stor del inaktivt och behövs kanske inte hos en frisk människa i balans. Däremot kan AF aktiveras genom inverkan av bakterietoxiner eller genom dietfaktorer. Den ökade AF-aktiviteten tror vi kan uppnås på två sätt. Det första sättet är genom en aktivering av befintligt AF, t ex genom proteolytisk klyvning. I det inaktiva AF är den antisekretoriska delen på något sätt oåtkomlig för interaktion med en eventuell receptor, medan i det aktiverade AF har epitopen exponerats och kan interagera med sin receptor. Det andra sättet att få en ökad aktivitet av AF är genom nysyntes av AF. Bägge dessa mekanismer tror vi huvudsakligen sker i tunntarmen.

AF finns normalt i tre celltyper; epitelceller, lymfatiska celler och nervceller. Slemhinneepitel i magtarmkanalen, respirationsorganen och urogenitalorganen uttrycker AF liksom körtelepitelceller, fram-

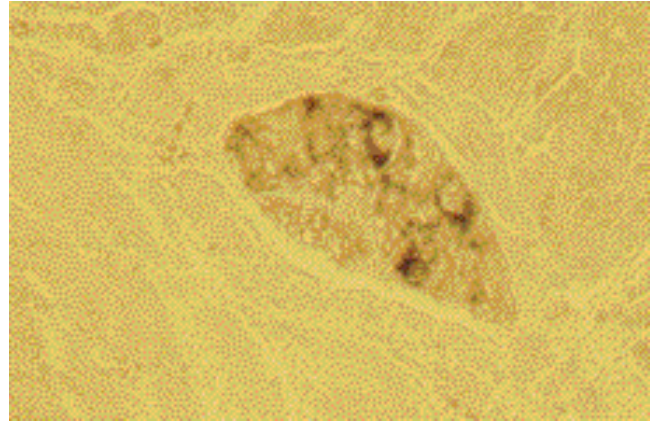
för allt endokrina celler i t ex hypofysen. AF finns också i lymfatiska celler och framför allt lymfocyter. Även andra vita blodkroppar verkar kunna uttrycka AF beroende på omständigheterna, t ex om det föreligger inflammation eller inte. Slutligen uttrycktes AF i nervvävnad, i nervceller och i synaptiska nervterminaler, både i det perifera och i det centrala nervsystemet.



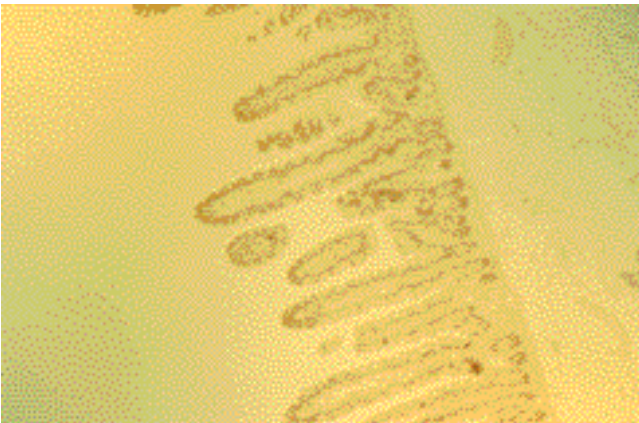
Figur 1. AF i vävnader hos gris.



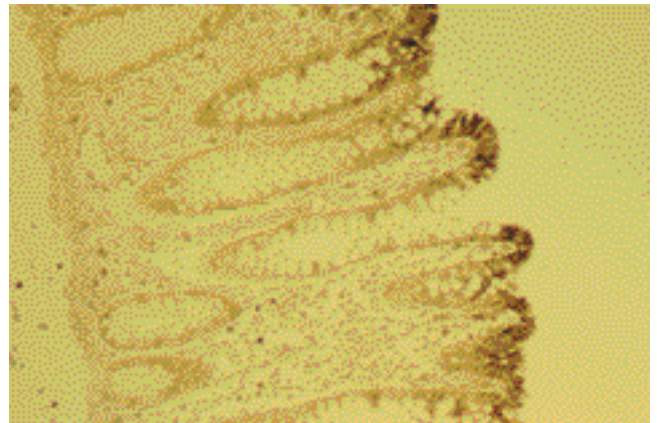
Figur 2. Ventrikelbiopsi. Den bruna färgen visar immunreaktivitet för AF.



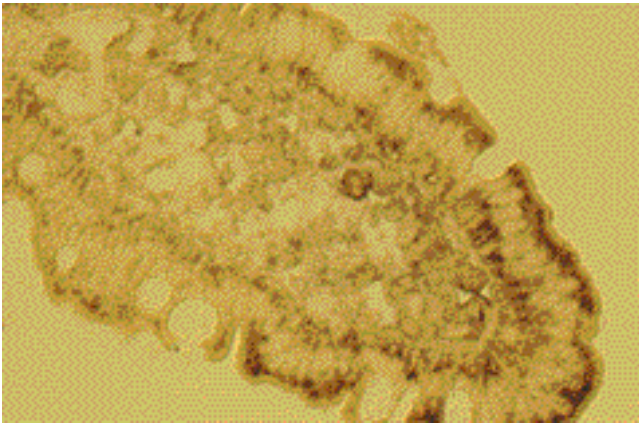
Figur 6. Auerbachs plexus.



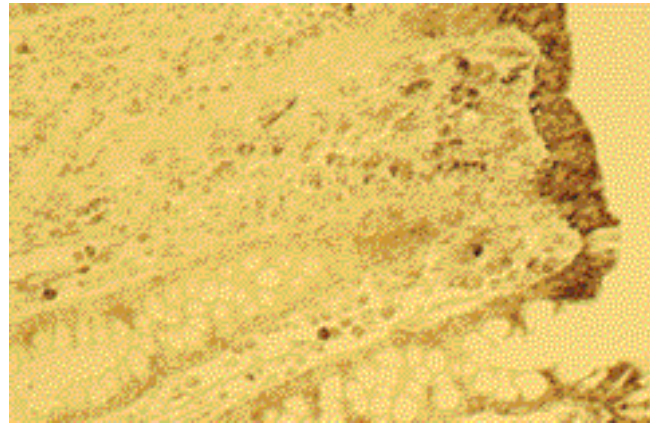
Figur 3. AF finns i tunntarmens epitel både i villi och i kryptorna.



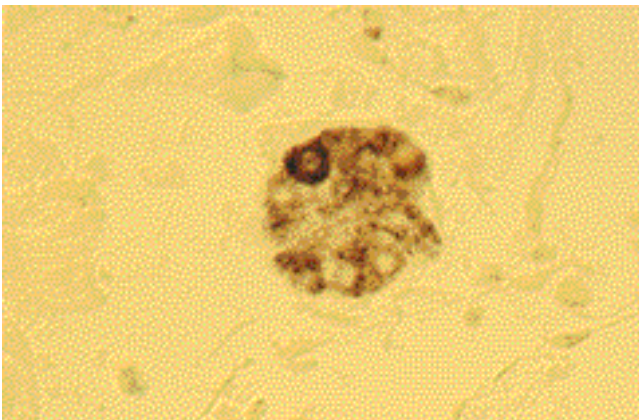
Figur 7. Immunreaktivitet för AF i colon.



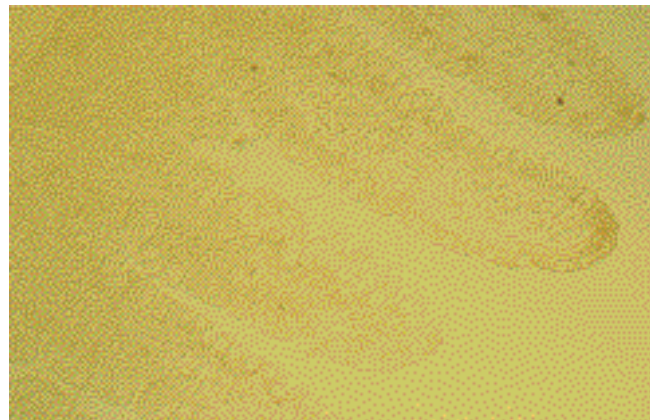
Figur 4. AF ligger i cytoplasman. Kärnan är ofärgad.



Figur 8. Immunreaktivitet för AF i lamina propria.



Figur 5. Meissners plexus.



Figur 9. Ingen infärgning sker hos en tarmfrisk människa som ätit normalkost.

Vi har framför allt haft möjlighet att undersöka vävnader från mag-tarmkanalen. visar en ventrikelbiopsi där den bruna färgen visar immunreaktivitet för AF och den lite skära bakgrunden är PAS-färgning för att påvisa slemmet i slembildande celler i ytepitelet. Man ser att AF finns i många celler. I körtlarna är det parietalcellerna, dvs de celler som bildar saltsyra och intrinsic factor som innehåller mest AF. I tunntarmen finns AF i epitelet både i villi och ned i kryptorna. AF ligger i cytoplasman men inte i microvilliregionen, kärnan är ofärgad (). Vi ser också två exempel på nervplexa i tarmen, Meissners plexus och Auerbachs plexus (). Vissa celler i dessa plexa, men inte alla, innehåller AF. I colon () är det en likartad situation. Man ser immunreaktivitet för AF i epitelcellerna i framför allt ytepitelet och i lymfocyter i lamina propria (). Även i colon finner man AF-immunreaktivitet i Auerbachs och Meissners plexa. I levern är det en ganska låg infärgning i själva hepatocyterna medan de intrahepatiska gallgångarna har en något högre nivå. Gallblåseepitelet innehåller också AF.

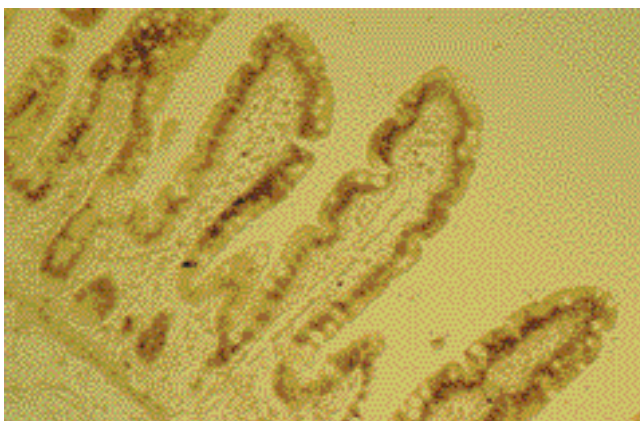
Jag har visat total-AF och inte skiljt mellan aktivt och inaktivt AF. För oss är det naturligtvis mest intressant att lokalisera inducerat, aktivt AF. Vi har nyligen fått fram en antikropp som vi tror kan skilja mellan aktivt och inaktivt AF. Det är en antikropp som är riktad mot en liten del av den aktiva AF-sekvensen.

är infärgade med den antikroppen. Kontrollen i är en vanlig tarmfrisk människa som har ätit normalkost. Där får man ingen infärgning med den här antikroppen. visar ett snitt från en tarmfrisk patient, men som har ätit specialprocessade cerealier (SPC) i fyra månader i syfte att försöka motverka diarréer efter en tarmresektion. Biopsin i visar en ganska tydlig infärgning av aktivt AF, inducerat AF, i framför allt den basolaterala delen av epitelcellerna.

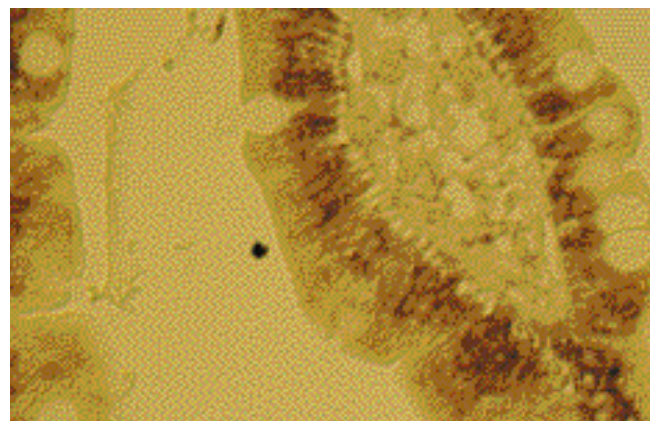
Vi har ännu inte identifierat en säker klassisk receptor för AF. Däremot har vi funnit några intressanta möjliga interaktörer för AF. GABA_A-receptorn kan interagera i viss mån med AF. Denna receptor är invol-



verad i kloridtransport och detta kan ha biologisk signifikans. Vi har också nyligen hittat två intressanta bindarproteiner som kan vara möjliga samarbetsaktörer för AF. Det första heter flottillin-1 och är ett membranbundet protein som är associerat till transportvesiklar. Vi vet att AF kan binda till flottillin-1 och möjligtvis åstadkomma sin effekt den vägen. Ett annat bindarprotein, som är helt nyupptäckt, heter vestibule-1 och är associerat till microtubuli, en cellorganell som också är involverad i transport av vesiklar i cellen. Vi har varit hämmade i våra försök att ta reda på hur AF verkar på cellulär nivå beroende på att vi inte haft någon receptor att arbeta med.



Figur 10. Snitt från en tarmfrisk människa som ätit SPC. En tydlig infärgning av inducerat, aktivt AF syns.



Figur 11. Biopsi som visar infärgning av aktivt AF i en icke inflammerad tarm.



Sammanfattningsvis; Vi kan lokalisera AF med hjälp av immunhistokemi i rutinmässigt behandlade biopsier. Vi tror oss kunna skilja på inaktivt och aktiverat AF. En definitiv AF-receptor har ännu inte identifierats, men vi har identifierat två intressanta bindarproteiner för AF.

"Protein AF kan påvisas i de flesta vävnader. Detta konstitutivt uttryckta AF är till stor del inaktivt och behövs kanske inte hos en frisk människa i balans. Däremot kan AF aktiveras genom inverkan av bakterietoxiner eller genom dietfaktorer."

Fråga: Hur frisätts AF?

Svar: Vi har inte kunnat klargöra den exakta frisättningsmekanismen med säkerhet, men uppenbarligen så frisätts AF eftersom man kan återfinna det utanför celler.

Fråga: Var i tarminnehåll hittar man AF?

Svar: I faeces och galla finns AF.

Fråga: Finns AF i olika delar av tarmen?

Svar: Det finns mest AF i tunntarmen. Vi har också den erfarenheten från kliniska studier att tunntarmen är viktig för den här processen.

Fråga från moderator: AF aktiveras vid inflammation, stämmer det?

Svar: Ja, vid inflammation verkar vi ha en ökad mängd i inflammatoriska celler, men däremot minskar aktiviteten i epitelet.

Fråga från moderator: Du visar att AF nästan finns överallt och då undrar man vad som händer om man får inflammation i lungorna och vad AF kan tänkas göra där eller i t ex hypofysen?

Svar: Vi vet inte detta, men det här är ett ganska långt protein och vi vet att naturen inte har så många proteiner att spela med utan använder ganska många proteiner till flera olika saker. En annan ända av proteinet binder in till proteasomen som är en organell som bryter ned proteiner. Vi har koncentrerat oss på att titta på dessa åtta aminosyror i änden som är intressanta ur vår aspekt, men proteinet kan mycket väl ha de här andra effekterna på andra ställen.

Antisekretorisk Faktor: Induktion hos friska

Docent Stefan Lange, Avd för Klinisk Bakteriologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Efter två veckors behandling med specialprocessade cerealier (SPC) hos friska noterades att de initialt låga AF-nivåerna stigit till signifikanta nivåer och att de dessutom låg kvar på höga nivåer efter ytterligare fyra veckor. Det har visats att människor som lever i en ren miljö ofta har låga AF-värden till skillnad från människor som lever i mindre rena miljöer.

AF induceras hos friska individer

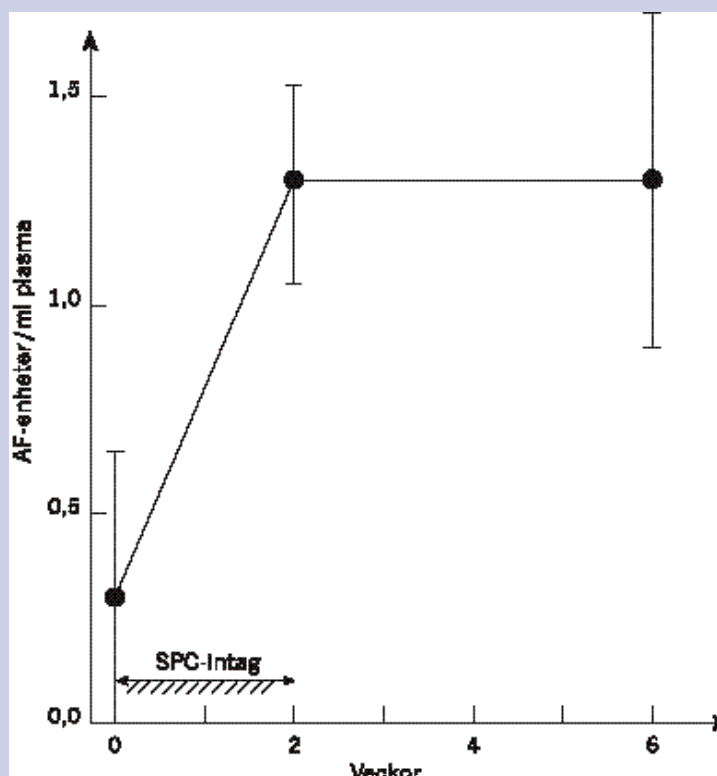
Jag skall redogöra för Antisekretorisk Faktor och induktion hos friska. Precis som Ingvar Bosaeus nämnde när vi började med studier på patienter med korta tarmar, undersökte vi effekten av cerealiebehandlingen på oss själva. Det vi såg var att vi startade på rätt låga nivåer, alla utom en som kanske hade en något annan diet än oss andra, och vi åt SPC i 14 dagar. visar värdena tagna efter behandlingsslut och vi hade allihopa nått signifikanta värden. Efter ytterligare fyra veckor, dvs sex veckor efter behandlingsstart, mätte vi igen och vi blev rätt förvånade att vi inte bara låg kvar på ganska höga nivåer utan någon av oss hade också ökat, om än

inte signifikant. Vi hade räknat med att AF skulle ha en snabbare omsättning än vad den visade sig ha. Det här har vi också kunnat upprepa i djurexperimentella studier, både på råttor och gris, att minnet för produktionen av AF verkar vara rätt långt och man har efter avslutad behandling kvarstående nivåer av AF en viss tid.

AF i bröstmjölk hos ammande mödrar

En annan grupp vi undersökte var ammande mödrar. Studien leds av professor Lars-Åke Hansson i Göteborg. Vi ville i denna studie se om svenska kvinnor skulle kunna öka sin nivå av AF i bröstmjölken, och vi håller nu på att sammanställa resultaten för

AF-induktion hos friska individer



Figur 1



publicering. De som äter specialprocessade cerealier (SPC) ökar till ett värde av ca 1 AF-enhet/ml bröstmjölk, medan de som äter kontrollcerealier har lägre värden i sin bröstmjölk. När vi får en klinisk/kemisk analysmetod för AF skall det bli intressant att undersöka hur AF transporteras från blodet till olika sekretoriska organ. Vi kan då undersöka tarmsaft, galla, tårar, saliv, urin mm. Sannolikt förekommer AF i alla dessa kroppsvätskor och vi kan då få ett mått på den

"När det gäller AF i relation till friska så kan vi säga att det induceras efter intag av specialprocessade cerealier (SPC)."

fysiologiskt dynamiska omsättningen i relation till SPC eller äggintag eller annan form av AF-inducering.

Biologiskt minne för protein AF

Minnesfunktionen är för en bakteriolog intressant eftersom många former av klassisk, medicinsk vaccination grundar sig på en biologisk minnesfunktion. Man börjar med en initialdos som efterföljes av så kallade "boosterdoser". Den kliniska effekten av vaccinationen är en ökad motståndskraft mot sjukdomen i fråga. Jag har varit väldigt intresserad av att undersöka om det föreligger en minnesfunktion för syntes av AF.

På en frisk människa kan vi förvänta oss att få upp signifikanta AF-värden om man intar SPC i en dos på ca 1 gram/kg kroppsvikt och dag fördelat på 2–3 tillfällen. Det tar ca 10–15 dagar att komma upp i värdet 1 AF-enhet/ml plasma och så kvarstår detta värde beroende på hur länge man äter. Om man gör ett uppehåll med SPC-intag på mer än ca tre månader är vi åter nere på mycket låga nivåer. Börjar man nu åter äta de specialprocessade cerealerna så erhålles en snabb uppgång. På 2–3 dagar så har AF-nivåerna ökat till signifikanta nivåer. Detta indikerar starkt, men bevisar inte, att det föreligger någon form av biologiskt minne för syntes av AF. Denna hypotes måste beläggas med kemiska analyser i kontrollerade studier.

I sammanfattning: När det gäller AF i relation till friska så kan vi säga att det induceras efter intag av specialprocessade cerealier (SPC).

Fråga: Kan man förbereda sig genom att äta AF-produkter innan man åker till områden med t ex turistdiarré?

Svar: Rent epidemiologiskt är det få saker som är så väl karakteriserat som svaret på sekretoriska diarréer. Har man haft en E.coli diarré eller kolera-diarré och överlever den så är man sannolikt resistent mot denna infektion de följande två–fyra åren. Om AF-produktionen har relation till enterotoxiska diarréer så borde man kunna skydda sig mot enterotoxisk diarré med en hög AF-nivå. Det behövs dock kontrollerade studier för att kunna säga detta med säkerhet.

Fråga från moderator: Vinterkräksjukan har tydligen inte samma biologiska minne som AF, skulle man därför kunna servera AF-frukost till sjukhuspersonalen i arbetsprofylaktiskt syfte...och till patienterna också naturligtvis?

Svar: Det vet vi inte, det är intressant och väcker tankar åt olika håll i den mån det är möjligt att förmedla protektiv effekt mot olika typer av infektiösa

"...det är starkt indikerat, men inte bevisat, att det föreligger någon form av biologiskt minne för syntes av AF."

gastroenteriter med en hög AF-nivå. Vi behöver mer data för att kunna våga påstå detta med säkerhet.

Fråga från moderator: Hur mycket måste man äta av AF-produkterna för att skydda sig? Blir det plats för annan föda? Hur mycket blir det i mängder och kalorier?

Svar: Vi vet inte med säkerhet då vi ännu inte har gjort dos-responsstudier. De doser vi valt kommer huvudsakligen från de djurstudier vi gjort i synnerhet på gris som vi tror har likheter med människan ur denna aspekt. Doserna har då blivit ca 1 gram per

kilo kroppsvikt, vilket blir ganska mycket. När det är väldigt sjuka patienter som i carcinoidstudien så var det många gånger svårt för dem att inta dessa mängder. Vi tror emellertid att 0,7 g/kg kroppsvikt även skulle kunna fungera. Alla inducerar inte samma mängd AF i relation till SPC-intag och det vi hittills har visat är att det är relaterat till tunntarmslängden. Har man en frisk tunntarm kan man antagligen inducera på lägre doser än ovan nämnda, medan om man har en icke fungerande eller en sämre fungerande tunntarm är det möjligt att man tvärtom måste gå upp i doser. De studier vi har på barn, dock ännu inte sammanställda, ger intrycket att barnen måste äta upp till 2 g/kg kroppsvikt. Det kan alltså finnas en ganska stor individuell variation som skulle vara intressant att kartlägga. Vi har också under de här åren sett enstaka människor, som inte tycks inducera AF alls efter SPC-intag.

Fråga från moderator: I bröstmjölksstudien, var det en blandning av invandrarkvinnor och kvinnor med svensk genetisk bakgrund och skilde de sig åt?

Svar: Det har vi inte undersökt.



Från farm till tarm: Protein AF som behandlingsalternativ

Sammandrag av frukostsymposium, Svenska Gastrodagarna, 28 mars 2003



Moderator: Docent Hanna Sandberg Gertzén,
Medicinkliniken, Universitetssjukhuset Örebro

"Hur kokar man goda läkemedel? Mat är också läkemedel.
Det kanske är något arv från Luther att vi skall äta små vita
hårda piller och bara svälja helt enkelt?"